

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Doxycyclin

F. Kees, R. Dehner, W. Dittrich, W. Raasch und H. Grobecker

Zusammenfassung

Die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin (Doxy-Diolan® 100 Tabletten, Testpräparat, Wirkstoff: 100 mg Doxycyclin pro Tablette) wurde mit der einer anderen handelsüblichen Tablettenformulierung mit gleichem Wirkstoff und Menge (Referenzpräparat) verglichen. In einem Cross-over-Versuch erhielten 16 gesunde, jüngere, männliche Probanden nüchtern je eine Tablette oral appliziert. Die Konzentration von Doxycyclin wurden mit Hilfe einer hochdruck-flüssigkeitschromatographischen Methode in Plasma und Speichel bestimmt. Die mittleren Maximalkonzentrationen (c_{max} ; \pm Standardabweichung) betragen im Plasma $1,57 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$ (Testpräparat) bzw. $1,59 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$ (Referenzpräparat) und wurden nach $1,47 \pm 0,55 \text{ h}$ bzw. $1,66 \pm 0,57 \text{ h}$ erreicht. Die Plasmahalbwertszeiten $16,6 \pm 2,9 \text{ h}$ bzw. $16,8 \pm 3,0 \text{ h}$, die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-100}) $29,3 \pm 4,5 \text{ mg/l} \cdot \text{h}$ bzw. $29,7 \pm 4,4 \text{ mg/l} \cdot \text{h}$. Die Konzentrationen von Doxycyclin im Speichel waren niedrig, die medianen Konzentrationen betragen maximal ca. 50 ng/ml 1–2 h nach Applikation. Die statistische Analyse ergab Bioäquivalenz zwischen beiden Arzneimitteln.

Summary

Studies on the Bioavailability of Doxycycline
The bioavailability of doxycycline (Doxy-Diolan® 100 tablets, test, active substances: 100 mg doxycyclin per tablet) was compared with that of another commercially available tablet-formulation containing the same active substance (reference). In a cross-over study, 16 young healthy male volunteers were administered in fasting state orally by one tablet containing 100 mg active substance. The concentrations of doxycycline were determined in plasma and saliva by a high-performance liquid chromatographic assay. Mean maximum plasma concentration (c_{max} ; \pm standard deviation) of doxycycline were $1.57 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ (test) and $1.59 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ (reference), respectively, and were reached $1.47 \pm 0.55 \text{ h}$ and $1.66 \pm 0.57 \text{ h}$ after administration. Plasma half-lives were $16.6 \pm 2.9 \text{ h}$ and $16.8 \pm 3.0 \text{ h}$, the areas under the plasma concentration-time curves (AUC_{0-100}) $29.3 \pm 4.5 \text{ mg/l} \cdot \text{h}$ and $29.7 \pm 4.4 \text{ mg/l} \cdot \text{h}$. The concentration of doxycycline in saliva were low, median maximum concentrations of 50 ng/ml were measured 1–2 h after administration. The statistical evaluation revealed bioequivalence between both drugs.

Key words: Antibiotics · Doxycycline, bioavailability, bioequivalence, clinical studies · Doxy-Diolan®

1. Einleitung

Doxycyclin nimmt wegen seiner gegenüber älteren Tetracyclinen günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften und besseren Verträglichkeit eine bevorzugte Stellung in der Antibiotika-Therapie mit Tetracyclinen ein (vgl. Simon und Stille 1989). Nach Einnahme der bis 1979 für die orale Applikation ausschließlich im Handel befindlichen Doxycyclin-Kapsel wurden in Einzelfällen Irritationen der Ösophagusschleimhaut beobachtet, was die Entwicklung neuer galenischer Formulierungen stimulierte (vgl. Hampel et al. 1980 und dort zit. Lit.). In der vorliegenden Arbeit wurden zwei nach diesem Zeitpunkt in den Handel gebrachte Tabletten-Formulierungen, Doxy-Diolan®¹⁾ 100 und ein handelsübliches Referenzpräparat, vergleichend im Hinblick auf ihre Bioverfügbarkeit bei freiwilligen Probanden untersucht.

¹⁾ Hersteller: Fa. Karl Engelhard GmbH & Co. KG, Frankfurt/Main

2. Materialien und Methoden

2.1. Präparate, Reagenzien und Chemikalien

Doxy-Diolan 100 (Ch.-B. 8808001; Analysengehalt 115,4 mg Doxycyclin-Hyclat pro Tablette entspr. 100,0 mg Doxycyclin) und das Referenzpräparat aus einer käuflichen Charge (verw. bis 30. 6. 91, Analysengehalt 104,2 mg Doxycyclin-Hydrat entspr. 100,1 mg Doxycyclin) wurden von Fa. Engelhard, Frankfurt/Main, zur Verfügung gestellt. Die Standardsubstanz, Doxycyclin-Hydrochlorid (Lot 55F-02011, potency 845 units doxycyclin base pro mg), wurde von Fa. Sigma, Deisenhofen, bezogen, die übrigen Chemikalien (p.A.- bzw. HPLC-Qualität) von der Fa. E. Merck, Darmstadt. Wasser wurde mit einer Milli-Q-Vierfachwasseraufbereitungsanlage (Fa. Millipore, Eschborn) gereinigt.

2.2. Klinischer Teil

An der Untersuchung nahmen 16 männliche Probanden im Alter von 22–27 Jahren (Median 25 Jahre), einem Körpergewicht von 63–90 kg (Median 75 kg) und einer Körpergröße von 174–193 cm (Median 181 cm) teil. Die Versuchspersonen wurden vor Aufnahme in die Studie internistisch und klinisch-chemisch untersucht und für gesund befunden. Sie erklärten schriftlich ihr Einverständnis. Der Versuchsplan wurde von der Freiburger Ethikkommission, Freiburg, zustimmend beurteilt. Nach

einem einfachen, blockweise randomisierten Cross-over-Versuchsplan (pro Untersuchungstag 8 Personen) nahmen die Probanden das jeweilige Prüfpräparat morgens gegen 8 Uhr auf nüchternen Magen ein, zusammen mit 200 ml körperwarmem Früchtetee. Die Mahlzeiten am Untersuchungstag waren standardisiert: nach 2 h Frühstück (zwei Brötchen, 25 g Butter, 50 g Marmelade, 200 ml Früchtetee), nach 5 bzw. 10 h Mittag- (Fleischgericht mit Beilagen) bzw. Abendessen (Wurstplatte) in der Mensa der Universität. Bis 12 h nach Applikation war der Genuß von Alkohol, Kaffee und Milchprodukten (wegen des Kalzium-Gehaltes) verboten. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Applikationstagen betrug 2 Wochen. Unter den Teilnehmern waren 4 mäßige Raucher (5–10 Zigaretten pro Tag). Nebenwirkungen wurden ausschließlich am 2. Applikationstag notiert: leichte Übelkeit 1–2 h nach Einnahme in 3 Fällen (Testpräparat), leichte Benommenheit nach 4–5 h (Testpräparat) in 1 Fall, leichte Kopfschmerzen am Applikationstag (Referenzpräparat) in 1 Fall, kein Proband brach die Studie ab. Die Blutentnahmen (4–5 ml) erfolgten aus einer Kubitalvene mit Hilfe einer LiHeparin Monovette® (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) vor, sowie 0,33; 0,67; 1,0; 1,5; 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 und 48 h nach Einnahme. Gleichzeitig wurde Speichel gewonnen, indem eine Zellstoffrolle (Salivette®, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) für 1 min zwischen Schneidezähne und Unterlippe gelegt wurde.

2.3. HPLC-Analytik

2.3.1. Stammlösungen und Verdünnungen

59,2 mg Doxycyclin-Hydrochlorid-Standard, entspr. 50,0 mg Doxycyclin-Base, wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 1 mM HCl auf 500 ml aufgefüllt (Konz. 100 µg/ml). Aliquote Teile von 0,6 ml wurden bei –20 °C aufbewahrt, zur Verwendung aufgetaut und dann der Rest verworfen. Standard- und Kontrolllösungen von Doxycyclin wurden durch Verdünnen mit Plasma bzw. Speichel hergestellt.

2.3.2. Probenvorbereitung und Analyse

Im Eiswasserbad wurden zu 400 µl Plasma 50 µl 2%ige Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Lösung, pH 6,5 gegeben. Unter beständigem Mischen auf einem Reax 1 Mixer (Fa. Heidolph, Kelheim) wurden tropfenweise 100 µl einer Mischung von 4 Volumen Acetonitril und 1 Volumen Perchlorsäure (70–72 %) zupipettiert. Nach 15–20 min Stehen im Eiswasserbad wurde 2 min bei 10 500 g (Mikroliter Zentrifuge, Fa. Hettich, Tuttingen) zentrifugiert und 100 µl des klaren Überstands in das HPLC-System injiziert. Speichel wurde zentrifugiert und direkt injiziert (25–50 µl).

Das chromatographische System bestand aus Pumpe M6000A, Autosampler WISP 710B, Steuergerät M720 (alles Fa. Millipore Waters-Chromatographie, Eschborn), Säulenofen CTO-2A (30 °C), UV-Detektor SPD-6AV (Deuteriumlampe, 344 nm) und Integrator Chromatopak C-R4A (alles Fa. Shimadzu, Duisburg). Zur Trennung wurde eine Stahlsäule (I.D. 150 × 4 mm) verwendet, gefüllt mit NovaPak C18 4 µm Kieselgel (Fa. Millipore Waters-Chromatographie). Der Eluent (vgl. Nieder und Jaeger 1988) wurde gemischt aus 800 ml Wasser, 320–340 ml Acetonitril, 960 mg Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, 360 mg EDTA-Dinatriumsalz und 2,9 ml Perchlorsäure 70–72 %. Bei einem Fluß von 1,0 ml/min (Druck 60 bar) betrug die Retentionszeit von Doxycyclin ca. 5,5 min (Abb. 1). Die Auswertung erfolgte über die Peakhöhen nach der Methode des externen Standards mit Einpunktkalibrierung bei 1 µg/ml.

Die Wiederfindung von Doxycyclin aus Plasma betrug $54,1 \pm 2,6\%$ ($n = 15$, Konz. 1 µg/ml). Die Linearität wurde überprüft und bestätigt im Bereich 0,1–5,0 µg/ml

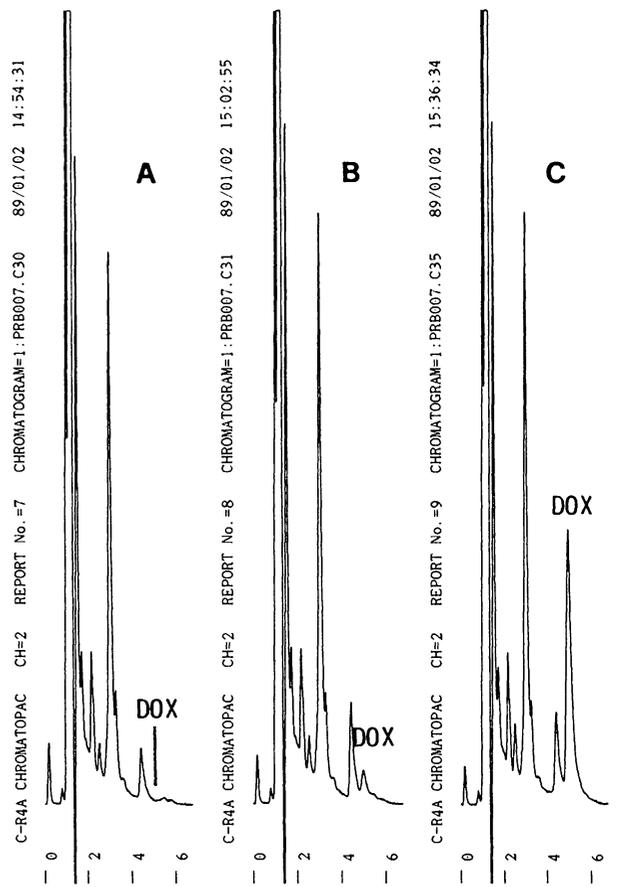


Abb. 1: Chromatogramme von Plasma eines Probanden vor (A) sowie 0,33 h (B, Konz. 0,095 µg/ml) und 2 h (C, Konz. 1,05 µg/ml) nach oraler Applikation von 100 mg Doxycyclin.

(Testlösungen 0,1; 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0 µg/ml; maximale Abweichung der berechneten Konzentrationen 3,9 % bei Wichtung $1/x$). Die Bestimmungsgrenze lag bei 0,02 µg/ml (Variationskoeffizient 7,9 %), jedoch wurden in einem Teil der Proben interferierende Peaks gefunden, die 0,03–0,04 µg/ml Doxycyclin entsprachen und nur teilweise von Doxycyclin Peak abgetrennt waren. Die Bestimmungsgrenze für den Routinefall kann deshalb nur mit ca. 0,1 µg/ml angegeben werden.

Bei jeder Analyse ($n = 17$) wurden Kontrollproben der Konzentrationen 2,4; 0,8 und 0,2 µg/ml mitgeführt. Im Mittel (Mittelwert \pm Standardabweichung, Variationskoeff., Richtigkeit) wurden $2,347 \pm 0,081$ (3,4 %, 2,2 %), $0,785 \pm 0,030$ (3,8 %, 1,9 %) und $0,232 \pm 0,015$ µg/ml (6,3 %, 3,3 %) gefunden. Ein Teil der Proben wurde nachanalysiert (ausreißerverdächtige Werte sowie deren beiden zeitlich benachbarten Plasmaproben, $n = 33$). Die mittleren Konzentrationen bei der Nachanalyse betragen $103,8 \pm 6,6\%$ der ersten Analyse, bei der Untergruppe der ausreißerverdächtigen Werte ($n = 11$) $104,1 \pm 6,1\%$ der Ergebnisse der ersten Analyse.

2.4. Pharmakokinetische Berechnungen

Die pharmakokinetischen Parameter wurden kompartimentfrei individuell aus den Plasmakonzentrationen abgeleitet. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) und der zugehörige Zeitpunkt (t_{max}) wurden direkt von den gemessenen Werten genommen. Die Eliminationskonstante (k) und Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) wurden durch lineare Regression (log-lin Maßstab) im abfallenden Teil der Plasma-Konzentrationen-Zeit-Kurve berechnet. Die Flächen unter den Plasma-Konzentrationen-Zeit-Kurven (area under the curve, AUC) wurden mit Hilfe

der Trapezregel (linearer Maßstab) berechnet. Die Extrapolation vom letzten Meßzeitpunkt nach Unendlich erfolgte durch Division der Konzentration zum letzten Meßzeitpunkt (48 h) durch die Eliminationskonstante.

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung hatte zum Ziel, eine Entscheidung über die Bioäquivalenz beider Präparate zu treffen. Folgende Parameter wurden getestet: $t_{1/2}$, C_{max} , t_{max} , AUC_{0-48h} , $AUC_{0-\infty}$. Als Testmethode wurde der gepaarte t-Test nach Student verwendet. Die Bewertung im Hinblick auf Bioäquivalenz erfolgte nach Berechnung der Quotienten Test/Referenz für die Parameter C_{max} und AUC und der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle unter Verwendung eines Computerprogramms (PC-Version von BIOQ, Steinijans und Diletti 1983a,b, erhalten vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn).

3. Ergebnisse

In Abb. 2 sind die mittleren Plasmakonzentrationen von Doxycyclin nach Applikation der beiden Präparate dargestellt, in Tab. 1 die individuellen Plasmakonzentrationen aller Probanden. Die Mittelwertskurven der Plasmakonzentrationen sind nahezu deckungsgleich, neben dem Maximum nach 1,5 h deutet sich ein 2. Maximum der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve zum Zeitpunkt 10 h an. Dieses 2. Maximum war bei einigen Probanden

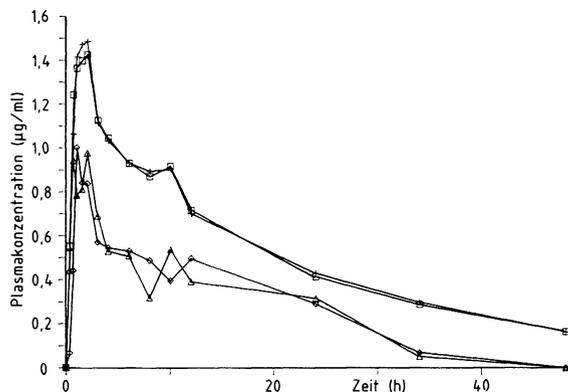


Abb. 2: Mittlere Konzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) von Doxycyclin im Plasma und mediane Konzentrationen im Mischspeichel von 16 Probanden nach oraler Applikation je einer Tablette Testpräparat bzw. Referenzpräparat à 100 mg Doxycyclin. (Beachte: Die tatsächlichen Speichelkonzentrationen wurden zur besseren Erkennung in der Abbildung mit dem Faktor 20 multipliziert, vgl. Tab. 2); \square Testsubstanz. $+$ Referenzsubstanz. \diamond Testsubstanz S. \triangle Referenzsubstanz S.

deutlich ausgeprägt, bei anderen wurde es nicht beobachtet (Abb. 3). Bis auf einige auffällig hohe Werte kurz nach der Applikation waren die maximalen Konzentrationen im Mischspeichel unter 5 % der maximalen Plasmakonzentrationen (Tab. 2), die medianen maximalen Konzentrationen lagen bei ca. 50 ng/ml und wurden nach 1–2 h erreicht.

Tab. 1: Konzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) von Doxycyclin im Plasma von Probanden nach oraler Applikation je einer Tablette Testpräparat (Tab. 1a) bzw. Referenzpräparat (Tab. 1b) à 100 mg Doxycyclin. (Kein Wert = keine Probe; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung).

Zeit (h) Prob.	0.33	0.67	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	6.00	8.00	10.00	12.00	24.00	34.00	48.00
1	0.498	1.154	1.261	1.152	1.472	1.000	1.042	0.898	0.833	0.781	0.733	0.349	0.305	0.172
2	0.267	0.833	0.990	1.057	1.090	0.881	0.814	0.766	0.705	0.680	0.668	0.450	0.345	0.191
2	0.078	0.876	1.276	1.329	1.403	1.157	1.099	0.911	0.812	0.811	0.733	0.430	0.224	0.152
4	0.276	0.832	0.958	1.179	1.123	1.083	0.999	0.934	0.911	1.338	0.764	0.414	0.290	0.179
5	0.208	0.750	0.887	0.980	1.059	0.849	0.770	0.709	0.632	0.650	0.483	0.229	0.167	0.141
6	0.912	1.800	1.985	1.928	1.720	1.397	1.328	1.214	0.971	1.136	0.887	0.457	0.354	0.169
7	0.070	0.227	0.325	0.460	1.195	1.132	1.043	0.860	0.826	0.872	0.758	0.399	0.276	0.205
8	0.242	1.220	1.418	1.767	1.634	1.268	1.232	1.037	1.044	1.298	0.779	0.448	0.334	0.150
9	1.217	1.328	1.186	1.026	1.217	0.837	0.817	0.854	0.808	0.719	0.561	0.358	0.417	0.212
10	0.371	0.593	0.777	1.260	1.349	1.114	1.028	0.930	0.887	0.925	0.784	0.710	0.303	0.239
11	0.893	2.295	2.002	1.955	1.610	1.248	1.081	0.923	0.826	0.834	0.638	0.339	0.175	0.097
12	0.159	1.560	1.787	1.537	1.308	1.067	0.872	0.827	0.761	0.737	0.548	0.322	0.231	0.104
13	0.741	1.174	1.110	1.138	1.282	0.954	0.862	0.792	0.804	0.718	0.704	0.394	0.235	0.134
14	1.186	1.930	2.204	2.207	2.008	1.471	1.407	1.134	1.063	1.068	0.766	0.507	0.428	0.188
15	1.092	1.737	1.703	1.664	1.613	1.285	1.187	1.052	1.065	1.187	0.879	0.428	0.311	0.154
16	0.619	1.563	1.949	1.717	1.719	1.280	1.152	1.051	0.986		0.775	0.405	0.233	0.153
MW	0.552	1.242	1.364	1.397	1.425	1.126	1.046	0.931	0.871	0.917	0.716	0.415	0.289	0.165
SD	0.403	0.549	0.530	0.453	0.271	0.191	0.188	0.137	0.128	0.230	0.113	0.102	0.077	0.038

Tab. 1b

Zeit (h) Prob.	0.33	0.67	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	6.00	8.00	10.00	12.00	24.00	34.00	48.00
1	0.361	1.048	1.376	1.385	1.415	1.001	0.873	0.834	0.752	0.650	0.555	0.326	0.244	0.174
2	0.579	0.967	1.320	1.505	1.825	1.084	0.997	0.844	1.225	1.201	0.730	0.601	0.403	0.223
2	0.320	0.869	1.155	1.672	1.736	1.324	1.184	1.043	0.987	0.901	0.872	0.495	0.282	0.177
4	0.347	0.905	1.208	0.960	1.162	0.965	0.946	0.847	0.884	1.241	0.661	0.418	0.333	0.188
5	0.377	0.888	1.041	1.064	1.126	0.838	0.806	0.698	0.566	0.647	0.494	0.298	0.203	0.164
6	0.608	1.643	2.279	2.198	1.989	1.443	1.385	1.202	1.212	1.181	0.910	0.449	0.262	0.144
7	0.095	0.266	0.584	0.774	1.047	1.068	0.950	0.893	0.798	0.657	0.606	0.443	0.298	0.163
8	0.305	0.857	1.226	1.371	1.481	1.170	1.071	0.905	0.911	1.133	0.892	0.349	0.098	0.098
9	0.790	1.059	1.454	1.470	1.257	0.931	0.967	0.973	0.922	0.764	0.418	0.418	0.377	0.216
10	0.516	0.891	1.068	1.325	1.333	1.003	0.864	0.844	0.862	1.003	0.744	0.589	0.307	0.213
11	0.398	1.124	1.642	1.474	1.589	1.264	1.187	1.070	0.835	0.749	0.693	0.422	0.258	0.142
12	0.249	1.168	1.992	1.641	1.568	1.176	1.085	0.939	0.805	0.621	0.584	0.343	0.237	0.131
13	0.492	0.732	1.135	1.175	1.102	0.970	0.886	0.776	0.754	0.760	0.702	0.457	0.350	0.180
14	0.901	1.134	1.393	1.483	1.585	1.137	0.989	0.922	0.883	0.798	0.802	0.471	0.251	0.135
15	1.062	1.722	1.959	2.311	2.033	1.360	1.321	1.232	1.153	1.522	0.974	0.454	0.358	0.154
16	1.093	1.740	1.809	1.736	1.513	1.133	0.996	0.904	0.750	0.669	0.568	0.271	0.179	0.097
MW	0.531	1.063	1.415	1.472	1.485	1.117	1.032	0.933	0.894	0.906	0.700	0.430	0.299	0.163
SD	0.292	0.380	0.430	0.401	0.307	0.168	0.165	0.144	0.178	0.274	0.160	0.094	0.073	0.038

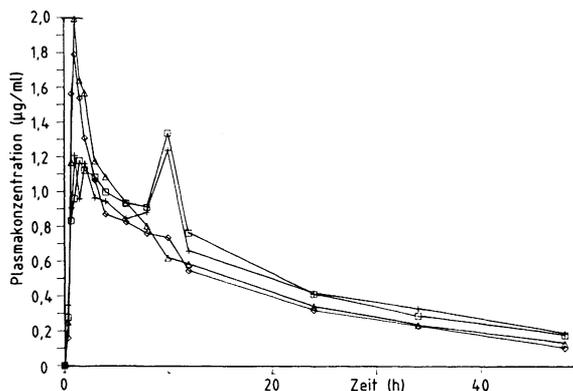


Abb. 3: Konzentrationen (µg/ml) von Doxycyclin im Plasma zweier Probanden (Nr. 4 und 12) nach oraler Applikation je einer Tablette Testpräparat bzw. Referenzpräparat à 100 mg Doxycyclin; □ Testsubstanz 4, + Referenzsubstanz 4, ◇ Testsubstanz 12, △ Referenzsubstanz 12.

Die pharmakokinetischen Parameter (Mittelwert, Standardabweichung) und deren statistischer Vergleich sind in Tab. 3 zusammengestellt. Die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen betragen beim Testpräparat $1,57 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$ und wurden nach $1,47 \pm 0,55 \text{ h}$ (Bereich $0,67\text{--}2,0 \text{ h}$) erreicht, beim Referenzpräparat $1,59 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$ nach $1,66 \pm 0,57 \text{ h}$ (Bereich $1,0\text{--}3,0 \text{ h}$). Die mittleren Plasmahalbwertszeiten betragen $16,6 \pm 2,9 \text{ h}$ (Testpräparat) gegenüber $16,8 \pm 3,0 \text{ h}$ (Referenzpräparat), die Flächen unter den Plasmakonzentra-

Tab. 3: Pharmakokinetische Parameter von Doxycyclin bei Probanden (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 16$) nach oraler Applikation von je einer Tablette Testpräparat bzw. Referenzpräparat à 100 mg Doxycyclin, und Test auf Bioäquivalenz (Wilcoxon Vorzeichenrangtest).

Parameter	Dimension	Test	Referenz	Test/Referenz	
				Punktschätzer	95 % Konf. Intervall
C_{max}	µg/ml	$1,57 \pm 0,40$	$1,59 \pm 0,38$	0,99	0,88—1,10
t_{max}	h	$1,47 \pm 0,55$	$1,66 \pm 0,57$		
$t_{1/2}$	h	$16,6 \pm 2,9$	$16,8 \pm 3,0$		
$AUC_{0\text{--}48 \text{ h}}$	µg/ml · h	$25,3 \pm 3,9$	$25,6 \pm 4,1$	0,98	0,92—1,07
$AUC_{0\text{--}\infty}$	µg/ml · h	$29,3 \pm 4,5$	$29,7 \pm 4,4$	0,98	0,90—1,07

tions-Zeit-Kurven ($AUC_{0\text{--}\infty}$) $29,3 \pm 4,5 \text{ mg/l} \cdot \text{h}$ gegenüber $29,7 \pm 4,4 \text{ mg/l} \cdot \text{h}$. Bei keinem Parameter ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede. Zur Prüfung auf Bioäquivalenz beider Präparate wurden die Parameter maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) unter Anwendung des Wilcoxon-Tests nach Steinijans und Diletti 1983, herangezogen. Der 95 %-Vertrauensbereich des Quotienten der AUCs (Test/Referenz) lag zwischen 0,90 und 1,07 und der des Verhältnisses der Maximalkonzentrationen zwischen 0,88 und 1,10 (Tab. 3).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden 2 Tablettenformulierungen von Doxycyclin mit je 100 mg Wirkstoff im Hin-

Tab. 2: Konzentrationen (ng/ml) von Doxycyclin im Speichel von Probanden nach oraler Applikation je einer Tablette Testpräparat (Tab. 2a) bzw. Referenzpräparat (Tab. 2b) à 100 mg Doxycyclin. (Kein Wert = keine Probe). Tab. 2a

Zeit (h) Prob.	0.33	0.67	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	6.00	8.00	10.00	12.00	24.00	36.00	48.00
1	0.0	0.0	13.9	21.2	0.0	20.0	25.0	11.1	0.0	11.3	12.8	14.2	11.9	0.0
2	11.2	31.2	52.1	30.0	37.2	31.7	37.9	37.2	22.1	12.6	27.6	0.0	11.1	0.0
3	14.4	22.0	48.1	56.3	60.8	30.4	52.9	47.6	34.9	17.9	25.7	15.0	10.6	0.0
4	0.0	13.1	35.1	43.5	65.5	61.5	36.2	37.7	44.2	52.7	60.7	21.0	29.3	11.1
5	17.2	64.0	61.0	62.5	51.2	28.5	13.5	18.6	36.4		23.9	26.5	11.6	0.0
6	20.4	34.9	55.7	64.1	19.6		20.8	13.6	0.0	33.9	21.0	22.9	0.0	14.4
7	0.0	0.0	14.4	0.0	46.6	19.7	16.2		42.6	0.0	16.2	21.2	0.0	0.0
8	0.0	17.4	26.9	37.3	66.2	15.0	68.2	55.2	43.4	23.9	38.0	21.1	0.0	0.0
9	61.2	73.3	58.1	65.4	35.8	16.0	29.4	0.0	26.7	32.5	21.4	0.0	0.0	0.0
10	0.0	0.0	0.0	19.1	0.0	50.8	23.4	28.8	10.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
11	0.0	0.0	14.8	0.0	14.2	10.8	23.9	22.7	15.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
12	0.0	30.1	67.8	43.0	51.5	74.9	44.8	26.5	37.9	22.5	38.2	27.3	0.0	0.0
13	16.4	54.7	59.3	41.1	37.2	47.5	11.9	39.5	14.0	38.6	38.9	10.1	0.0	0.0
14	0.0		61.1	72.7	83.5	98.2	99.8	57.2	43.2	44.8	69.7	19.9	12.7	0.0
15	0.0	25.2	76.0	54.4	62.9	27.4	46.0	19.5	0.0	19.8	31.3	0.0	11.0	0.0
16	0.0	15.6	15.7	24.3	15.5	0.0	24.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	0.0	22.0	50.1	42.1	41.9	28.5	27.2	26.5	24.4	19.8	24.8	14.6	0.0	0.0

Tab. 2b

Zeit (h) Prob.	0.33	0.67	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	6.00	8.00	10.00	12.00	24.00	36.00	48.00
1	0.0	20.9	37.8	26.5	45.9	0.0	0.0	16.0	0.0	12.2	12.3	14.8	0.0	0.0
2	18.2	43.4	21.3	33.3	23.8	0.0	0.0	25.4	28.7	30.6	32.1	19.5	13.2	0.0
3	80.8	93.7	88.1	83.0	63.4	61.2	44.1	60.8	63.8	41.3	12.2	17.8	15.0	0.0
4	115.5	60.2	85.5	73.7	120.5	39.1	43.1	34.2	36.7	39.4	22.9	25.8	20.3	0.0
5	25.9	50.9	40.7	42.6	58.9	12.3	30.8	45.7	54.7	28.9	0.0	22.6	0.0	0.0
6	32.9	74.0	61.1	85.9	49.8	29.8	33.4	25.4	16.7	29.6	30.3	0.0	0.0	0.0
7	18.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8	0.0	14.7	33.9	22.8	48.0	26.1	38.9	37.7	35.1	20.8	17.5	10.9	0.0	0.0
9	0.0	29.5	24.8	38.6	55.9	53.6	32.5	0.0	15.2	36.7	47.2	75.3	0.0	0.0
10	25.3	267.0	32.6	36.7	27.0	47.5	22.2	22.3	12.7	0.0	14.4	16.7	18.1	0.0
11	0.0	0.0	0.0	0.0	19.3	19.7	17.8	26.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
12	0.0	53.4	103.4	57.2	60.3	59.2	21.6	14.3	0.0	24.9	29.8	34.4	8.7	0.0
13	1711.0	1129.0	676.8	491.4	232.5	59.2	57.5	21.4	27.4	24.6	25.4	10.1	0.0	0.0
14	66.8	72.0	54.4	56.1	57.5	73.9	81.3	94.1	36.1	66.6	48.6	34.1	24.9	24.3
15	41.8	40.1	65.9	53.9	19.8	20.0	18.0	0.0	14.6	56.6	21.6	11.3	0.0	0.0
16	16.5	0.0	0.0	19.3	0.0	12.9	0.0	13.7	0.0	0.0	16.5	0.0	0.0	0.0
Median	22.1	47.2	39.3	40.6	48.9	34.5	26.5	25.4	16.0	26.9	19.6	15.8	0.0	0.0

blick auf ihre Bioverfügbarkeit bei Probanden verglichen und für bioäquivalent befunden. Beide Arzneimittel wurden gut vertragen, die von 5 Probanden notierten Nebenwirkungen (dreimal leichte Übelkeit 1–2 h nach Einnahme, einmal Benommenheit 4 h nach Einnahme; einmal Kopfweh am Untersuchungstag) erscheinen zufällig oder durch Befragung provoziert, da z. B. Übelkeit ausschließlich am zweiten Versuchstag in der einen Achtergruppe vermerkt wurde. Übelkeit vor allem bei Nüchterneneinnahme ist aber eine bei Tetracyclinen beschriebene Nebenwirkung, so daß in diesen Fällen ein Bezug zur Prüfsubstanz nicht ausgeschlossen werden kann. Die Zuordnung zu einer der beiden Prüfmedikationen erscheint aber bei der offen angelegten Studie nicht erlaubt.

Die ermittelten pharmakokinetischen Parameter stimmen dosiskorrigiert gut mit Angaben in früheren Untersuchungen überein (Übersichten bei Gröning 1986 und Saivin u. Houin 1988). Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentrationen lag mit im Mittel 1.5 h bei beiden Präparaten vergleichsweise früh, da im Gegensatz zu den meisten anderen Untersuchungen die Präparate nüchtern und nicht zusammen mit oder nach einem Frühstück eingenommen wurden (z. B. Jaeger et al. 1980).

Zusätzlich beobachteten wir wie auch andere Autoren in einigen Fällen ein zweites relatives Konzentrationsmaximum zu einem späteren Zeitpunkt, was auf den enterohepatischen Kreislauf von Doxycyclin zurückgeführt wird (z. B. Jaeger et al., 1980, Nieder u. Jaeger 1988, Übersichten bei Gröning 1986 sowie Blume u. Mutschler 1989). Die ausgeprägte Darstellung dieses zweiten Konzentrationsmaximums nach 10 h auch in der Mittelwertskurve wurde sicher durch das frühe Konzentrationsmaximum von Doxycyclin im Plasma, bedingt durch die Nüchterngabe, begünstigt. Zur Berechnung des Mittelwertes von t_{max} berücksichtigten wir nur die Werte des Maximums des ersten Absorptionsvorgangs, da der zweite als Re-Absorption charakterisiert werden kann aufgrund des angenommenen enterohepatischen Kreislaufs. Es sei aber angemerkt, daß in einem Fall (Nr. 4) die Plasmakonzentrationen beim zweiten Maximum nach 10 h 3 bzw. 13 % höher waren als beim ersten Maximum. Andere Autoren haben vermutlich rigoros das absolute Maximum verwendet. Darauf läßt z. B. die hohe Standardabweichung bei t_{max} in der Arbeit von Nieder u. Jaeger (1988) schließen ($t_{max} = 2,45 \pm 3,0$ h; $n = 12$).

Die gemessenen Konzentrationen von Doxycyclin im Speichel waren bis auf einige auffallend hohe Werte kurz nach Applikation, die Kontamination vermuten lassen, niedrig und lagen zum Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentrationen unter 5 % der Plasmakonzentrationen was durch die hohe Eiweißbindung von Doxycyclin (Saivin u. Houin 1988) erklärt werden kann. Konzentrationen im Speichel von 30–60 % der gleichzeitigen Plasmakonzentrationen wie sie andere Autoren berichteten (Bergogne-Berezin u. Lambert-Zechowvsky 1976) sind erst nach Mehrfachapplikation zu erwarten.

5. Literatur

Blume, H., Mutschler, E. (Hrsg.). Bioäquivalenz: Qualitätsbewertung wirkstoffgleicher Fertigarzneimittel. Govi-Verlag, Frankfurt (1989) — Gröning, R., Dtsch. Apoth. Z. **126**, 729 (1986) — Jaeger, H., Russmann, D., Follath, F., Wenk, M., Pijck, J., Hallynck, Th., Dettli, L., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **30** (11), 1932 (1980) — Nieder, M., Jaeger, H., *Chromatographia*, **25**, 526 (1988) — Saivin, S., Houin, G., *Clin. Pharmacokin.* **15**, 355 (1988) — Simon, C., Stille, W., *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, 7. Aufl. S. 141, Schattauer Verlag, Stuttgart (1989) — Steinijans, V. W., Diletti, E., *Acta Pharm. Technol.* **29**, 147 (1983) — Steinijans, V. W., Diletti, E., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **24**, 127 (1983)

Korrespondenz: Prof. Dr. med. H. Grobecker, Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, 8400 Regensburg